



МЕДИЦИНА ТРАНСПОРТУ УКРАЇНИ

НАУКОВО - ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№3(39)

2011

■ ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
КАТЕТЕРНИХ АБЛЯЦІЙ

■ ХРОНІЧНИЙ АВТОІМУННИЙ
ГАСТРИТ У ДІТЕЙ

WWW.MZTU.COM.UA

MEDICINE
OF UKRAINIAN TRANSPORT
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

УДК 616-018.2-007.17-055.2



І.М. Шатрава¹, Т.О. Шамова², Е.П. Каменська²,
М.І. Яблучанський¹, І.Г. Крайз, Н.О. Карнаухова

Клінічний випадок синдрому Марфана з тяжким ураженням аорти

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет

²ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків

Ключові слова: синдром Марфана, розшарування аневризми аорти.

Синдром Марфана (СМ) — автосомно-домінантне мультисистемне спадкове порушення сполучної тканини з високою варіабельністю клінічних проявів [1]. Класичними для синдрому Марфана вважають поєднання характерних змін опорно-рухового апарату (доліхостеномелія, арахнодактилія), очей (підвищених кришталика) і серцево-судинної системи (пролапс мітрального клапана, розширення кореня й розшарування стінки аорти) [17].

Уперше в 1896 році французьким професором-педіатром Антоніо Марфаном було представлено клінічне спостереження 5-річної дівчинки Габріель, яка померла в юному віці, з незвичайними аномаліями скелета, що безперервно прогресували [16]. У подальшому хворим із подібним габітусом ставили діагноз «синдром Марфана». Пізніше встановили, що насправді Габріель страждала на вроджену контрактурну арахнодактилію [13]. Через 20 років було описано перші фенотипи марфаноподібних синдромів, зокрема синдрому ектопії кришталиків з автосомно-домінантним типом успадкування [8, 20], іще через 30 років — синдрому дилатації [7] і розшарування аорти [12], пролапсу мітрального клапана [2], екстазії твердої мозкової оболонки [19].

Синдром Марфана зустрічається в людей усіх рас і представників різних етнічних груп, як у чоловіків, так і в жінок, частота в популяції дорівнює від 1 : 10 000 до 1 : 15 000, мінімальна поширеність становить 1 : 9800 [6].

Близько 75 % хворих на синдром Марфана успадкували мутацію від одного з батьків, інші 25% випадків захворювання складають нові мутації в гені. Зі збільшенням віку батька (35 років і старше) підвищується вірогідність народження дитини із синдромом Марфана [5]. Приблизно 40% хворих мають стерту форму захворювання, при якій відсутні виражені зміни в будь-якій системі органів, решта ж 60 % пацієнтів мають симптоми, які відповідають діагностичним критеріям синдрому Марфана [4].

Основний документ, що регламентує діагноз синдрому Марфана, був представлений 1986 року (Berlin classification system, 1986). У ньому враховувалися досягнення молекулярної генетики та діагностичні критерії з обов'язковою наявністю комбінації великих і малих клінічних ознак. Сучасні критерії діагнозу (Ghent nosology, 1996) синдрому Марфана, розроблені в 1996 році спільними зусиллями генетиків і клініцистів, доповнили попередні критерії при постановці діагнозу залученням у процес не менш ніж двох різних систем [9] (таблиця).

Причиною розвитку синдрому Марфана стають мутації (в основному міссенс) у гені, що кодує мікрофібрилярний білок фібрилін-1 (FBN1), локалізованому в хромосомі 15q21 [10, 11, 14,]. Суть мутації — заміна в білку фібриліну проліну на аргінін. У результаті відбувається підвищення синтезу колагену типу 3 та зменшення вмісту колагену типу 1 (у нормі співвідношення становить 6 : 4, а при синдромі Марфана 3 : 7) [3]. Виявлено безліч різних мутацій, що пояснює значну клінічну поліморфність захворювання. Атипові форми синдрому Марфана можуть бути викликані мутаціями в інших генах, наприклад у гені білка, який трансформує фактор росту р (602 091, 14q24, ген LTBP3, R) [18].

Середня тривалість життя пацієнтів із синдромом Марфана становить 40 років [15]. Швидкість розвитку екстазії аорти неоднорідна й непередбачувана, ризик розшарування зростає зі збільшенням діаметра кореня аорти, однак розшарування можливе і без аневризми (ESC Guidelines, 2010).

Імовірність виживання в середньому для жінок із синдромом Марфана становить 74 років, а для чоловіків — 70 років при відсутності тяжких порушень (Американський журнал Кардіологія, 1995, Національний фонд Марфана).

Прогноз синдрому Марфана визначається на-ростанням розширення аорти з розшаруванням і можливим розривом, що зазвичай стає причиною летального результату [15].

При наявності класичної тріади симптомів та сімейного характеру захворювання діагноз у більшості випадків не викликає сумнівів, але, враховуючи різноплановість цих змін, одному фахівцю не завжди вдається запідозрити це захворювання.

У цій статті ми хочемо описати клінічний випадок пацієнтки з тяжким порушенням синтезу сполучної тканини і класичними проявами синдрому Марфана.

Клінічний випадок

Хвора Л., 1978 року народження, потрапила в кардіологічне відділення ЦКБ УЗ зі скаргами на:

підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт. ст., головний біль стискального характеру в лобовій і скроневій ділянках при підвищенні АТ, відчуття дискомфорту в ділянці грудної клітки та серцебиття із частотою пульсу до 120 за 1 хв, втому, зниження працездатності.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою з 2004 року, коли почалися коливання АТ з максимальними цифрами 160/100 мм рт. ст. (робочий АТ 120/80 мм рт. ст.). Тоді ж з'явився головний біль стискального характеру в лобовій і скроневій ділянках при підвищенні АТ. Згодом додалося від-

Таблиця

Діагностичні критерії синдрому Марфана (Ghent nosology, 1996) [9]

Система	Великі критерії	Малі критерії
Скелет	Не менш 4 ознак з: 1 — кіле- чи воронкоподібна деформація грудної клітки великих ступенів, що підлягає оперативному лікуванню; 2 — зменшення верхнього сегмента тіла (зріст сидячи) відносно нижнього або якщо розмах рук перевищує зріст на 5 %; 3 — сколіоз більше 20° або спондилолітез; 4 — неможливість повного розгинання ліктьових суглобів (кут < 170°); 5 — позитивні тести зап'ястка і великого пальця; 6 — плоскостопість; 7 — протрузія кульшової западини будь-якого ступеня	Дві великі ознаки або одна велика і дві з: 1 — воронкоподібна деформація грудної клітки помірного ступеня; 2 — гіпермобільність суглобів; 3 — високе аркоподібне піднебіння зі «скупченістю» зубів; 4 — аномалії черепа та обличчя (доліхоцефалія, гіпоплазія вилиць, ендокфальмія — глибоко посажені очі, ретрогнатія, косо опущені складки повік)
Орган зору	1 — вивих (ектопія) кришталіків	1 — сплюснення рогівки; 2 — збільшена довжина очного яблука (причина міопії); 3 — гіпоплазія райдужної оболонки або цилиарного м'яза (причина звуження зіниці)
Серцево-судинна	1 — дилатація кореня аорти (з або без аортальної регургітації та із залученням принаймні синусів Вальсальви); 2 — розшарування висхідної аорти	1 — пролапс мітрального клапана (з або без мітральної регургітації); 2 — дилатація легеневої артерії після 40 років; 3 — кальцифікація мітрального клапана після 40 років; 4 — дилатація або розшарування інших ділянок аорти
Дихальна	Відсутні	1 — спонтанний пневмоторакс; 2 — апікальні булли
Шкірні покриви	Відсутні	1 — атрофічні стрії; 2 — рецидивуючі грижі
Тверда мозкова оболонка	1 — попереково-крижова екстазія	Відсутні
Генетичні ознаки	1 — батьки, діти або сібси (брати, сестри), у яких є наведені вище діагностичні критерії; 2 — наявність мутації в гені білка фібриліну-1; 3 — спадкування маркерного гаплотипу ДНК, поєданого із синдромом Марфана в сім'ї	Відсутні

чуття дискомфорту в грудній клітці і серцебиття з частотою пульсу до 120 за 1 хв. Звернулася по медичну допомогу в поліклініку, де було проведено УЗД серця, виявлено пролапс мітрального клапана, розширення аорти, призначено лікування («Корвітол» — 12,5 мг). За останній тиждень стан погіршився — дестабілізувався АТ, відновилися зазначені скарги. Госпіталізована в кардіологічне відділення ЦКЛ УЗ з метою дообстеження, уточнення діагнозу та корекції медикаментозної терапії. Проведено ЕхоКГ і КТ, виявлено розшарувальну аневризму аорти (тип III за ДеБейкі, тип B за Стенфорд) і пролапс мітрального клапана III ступеня. Направлена на консультацію кардіохірурга у Вільнюський кардіохірургічний центр «Кардіоліта», де отримала рекомендацію через півроку провести КТ для контролю за збільшенням аневризми аорти.

Анамнез життя: заміжня, має сина 10 років, юристконсульт. Алергологічний анамнез не обтяжений. З перенесених захворювань відзначає ГРЗ (2—3 рази на рік), у 2004 р. — апендектомія, аденогенний гайморит. Цукровий діабет, туберкульоз, вірусні гепатити, венеричні захворювання і травми заперечує. Не курить, алкоголем не зловживає.

Спадковий (сімейний) анамнез: батько помер у віці 33 років від розриву аорти, син віком 10 років має УЗ-ознаки аневризми аорти (рис. 1).

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан задовільний. Пацієнтка емоційно лабільна, дратівлива. Спостерігається підвищена втома, знижена працездатність. АТ — 140/100 мм рт. ст. Пульс 88 за 1 хв. ЧД — 18 за 1 хв. Дихання — везикулярне, додаткових шумів немає. Діяльність серця ритмічна, тони ясні. Акцент II тону на аорті. Систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Випорожнення в нормі. Діурез в нормі, симптом Пастернацького відсутній з обох боків. Периферичних набряків не виявлено. Шкірні покриви звичайного кольору, атрофічні стрії на животі, боках тулуба.

Кістково-м'язова система: астеничний тип статури (вага 65 кг, зріст 180 см, ІМТ = 20,1 кг/м²), воронкоподібна деформація грудної клітки, сколіоз (більше 20°) нижньогрудного відділу хребта, зменшення верхнього сегмента тіла (зріст сидячи) відносно нижнього, розмах рук перевищує зріст на 5 %, гіпермобільність суглобів, арахнодактилія, позитивні тести зап'ястка й великого пальця, плоскостопість, доліхоцефалія, гіпоплазія вилиць, м'язова гіпотонія, підшкірно-жирова клітковина розвинена слабо.

Лабораторні дані

Клінічний аналіз крові: Нb — 147 г/л, ер. — 4,53 × 10¹² / л, к. п. — 0,9 г/л, л. — 8,7 × 10⁹ / л, ШОЕ —

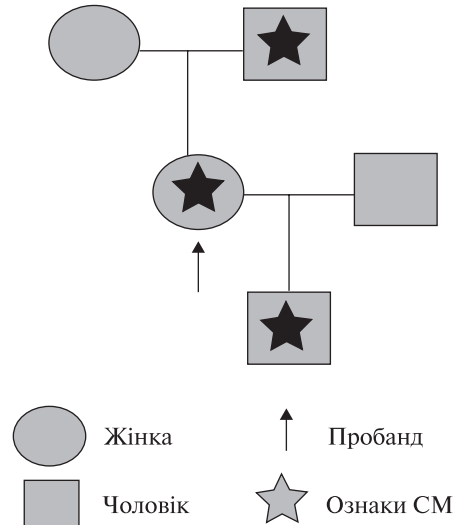


Рис. 1 Сімейний анамнез

2 мм/год, е. — 1 %; нейтрофіли: п. — 1 %, с. — 49 %; лімф. — 45 %, мон. — 4 %, тр. — 170 × 10⁹ / л, гематокрит 38,6 %.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 5,4 ммоль/л, загальний білірубін — 15,9 мкмоль/л, загальний холестерин — 4,43 ммоль/л, АЛТ — 10,0 МО/л, АСТ — 13,0 МО/л, креатинін — 0,050 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі: щільність — 1,018, білок, глюкоза, еритроцити, лейкоцити і слиз відсутні.

Інструментальні дані

Електрокардіограма

RR — 957 мс, P — 86 мс, PQ — 106 мс, QRS — 95 мс, QT — 412 мс, QTc — 362 мс, AP — 60,42°, aQRS — 33,75°, AT — 14,63°.

Висновок: ритм синусовий, правильний, ЧСС — 63 за 1 хв.

Ехокардіографічне дослідження

Висновок: пролапс стулок мітрального клапана III ст. Мітральна регургітація I ст. Дифузна дилатація аорти. УЗД внутрішніх органів

Висновок: змін органів черевної порожнини і щитоподібної залози не виявлено.

Комп'ютерна томографія

Комп'ютерна томографія аорти і клубових артерій на 4-зрізовому спіральному томографі «Aquilion» TOSHIBA з товщиною зрізу 3 мм, контрастування: Omnipaq 350—100,0 болюсно, постпроцесинг із застосуванням програм реконструкції MPR, SSD, MIP, VRT.

Висновок: розшарування низхідної грудної аорти, яке бере початок безпосередньо від гирла лівої підключичної артерії і поширюється на черевну й загальні клубові артерії; істинний діаметр просвіту близько 25 % загального діаметра аорти (рис. 2); гирла загальної печінкової, селезінкової,



Рис. 2. Аксіальний зріз на рівні кореня аорти: розширення нижньої аорти з наявністю перетинки

верхньої брижової артерії на передній стінці істинного просвіту. Аплазія черевного стовбура. S-подібна сколіотична деформація хребта. Дистопія правої нирки (рис. 3). Синус Вальсальви неістотно розширений (діаметр до 40 мм).

Ниркові артерії: права — гирло на передній стінці істинного просвіту; ліва — гирло на бічній стінці. Додаткова ліва нижньополусяна артерія — гирло на передній стінці істинного просвіту. Незначно виражена гіперперфузія в паренхімі верхнього сегмента лівої нирки (рис. 4).

Визначається розширення крижового каналу і крижових отворів з переважанням ліворуч на рівні S1—S3 за рахунок розширення дурального мішка.

Медико-генетична консультація

Син пацієнтки оглянутий консультативною радою Харківського спеціалізованого медико-генетичного Центру і на підставі скарг, анамнезу, особливостей фенотипу визначено, що в дитини наявний MASS-фенотип (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin).

Клінічний діагноз

Основне захворювання

Синдром Марфана, виражена форма з переважним ураженням серцево-судинної системи (дифузне розширення аорти, пролапс мітрального клапана III ступеня з регургітацією I ступеня), опорно-рухового апарату (воронкоподібна деформація грудної клітки помірного ступеня, сколіоз (більше 20°) нижньогрудного відділу хребта, гіпермобільність суглобів, аномалії черепа та обличчя (доліхоцефалія, гіпоплазія вилиць), попереково-крижова ектазія твердої мозкової оболонки, атрофічні стрії, прогресивний перебіг, сімейний випадок, автосомно-домінантний тип успадкування.

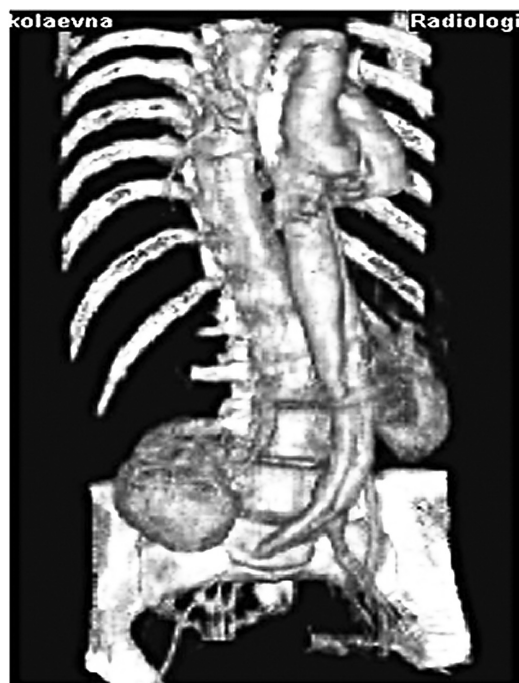


Рис. 3. Об'ємна реформація аорти



Рис. 4. Фронтальна площинна реформація черевного відділу аорти та органів черевної порожнини

Ускладнення

Розширення аневризми аорти, тип III за Де-Бейкі, тип B за Стенфорд. Симптоматична артеріальна гіпертензія (АТ 160/100 мм рт. ст.), III ст., II ступінь. СН ІФК, I ст.

Рекомендації

Модифікація способу життя

1. Дієта з достатнім вмістом білків, вітамінів, мікроелементів (магнію, кальцію, цинку, міді),

глікозаміногліканів, зменшення споживання кухонної солі з їжею.

2. Не допускати перевтоми зорового аналізатора.

3. ЛФК, ортопедичний корсет.

4. Уникати значних фізичних та емоційних навантажень.

5. Автогенне тренування.

Медикаментозне лікування

I. Для зменшення викиду крові й навантаження на стінки аорти, корекції артеріальної гіпертензії:

1. α -Адреноблокатор (метопролол).

2. Інгібітор АПФ (раміпріл).

II. Метаболічна терапія з переважним впливом на сполучну тканину:

1. Глюкозамін сульфат.

2. Полівітамінний препарат («Квадевіт»).

Пацієнтку проконсультовано у Вільнюському кардіохірургічному центрі «Кардіоліта»; враховуючи тяжкість ураження аорти, оперативне лікування не рекомендовано.

Прогноз:

— для життя — несприятливий;

— для одужання — несприятливий (без хірургічного лікування);

— для трудової діяльності за професією пацієнта — дозволений.

Висновки

Спектр порушень системи сполучної тканини при синдромі Марфана зачіпає багато органів і

систем, призводить до ранньої інвалідизації та смерті. Важливе якомога більш раннє виявлення аномалії з визначенням ризику можливих ускладнень, що дозволяє розробити план лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання її прогресуванню, профілактику ускладнень, збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів.

Пацієнтам із синдромом Марфана необхідні: регулярне спостереження кваліфікованих фахівців багатопрофільної клініки; постійний прийом α -адреноблокаторів (за відсутності абсолютних протипоказань); періодичне виконання ехокардіографії, МРТ або КТ для контролю діаметра аорти і клапанних вад. Рекомендується уникати підвищеного рівня фізичної активності, занять контактними видами спорту і підводним плаванням через ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, пневмотораксу й можливої дислокації кришталіків. Молодим пацієнтам із сімейним анамнезом синдрому Марфана, у яких відсутні переконливі клінічні ознаки, а також молодим пацієнтам із марфаноподібними ознаками, але без сімейного анамнезу, потрібне постійне спостереження до 18 років клінічним генетиком, кардіологом, офтальмологом і лікарем променевої діагностики.

Без лікування середня тривалість життя становить (32 ± 16) років, при повноцінному лікуванні — 60 років і більше (С. Dieckmann, Y. Von Kodolitsch, M. Rybczynski, G. Adam, 2003).

Література

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.: ил. — (XXI век).
2. Бочкова Д.Н., Артамонова Н.П., Кузьмина П.И. и др. Пролапс митрального клапана как симптом наследственных заболеваний // Вопр. охр. мат. — 1979. — № 10. — С. 12—18.
3. Гарпузов В.В. Клинико-биохимическое изучение синдрома Марфана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1973.
4. Гофман В.А., Коробейникова С.А., Могилевский Р.Э. О клинической симптоматике стертых форм синдрома Марфана // Там же. — 1979. — № 6. — С. 90—92.
5. Казначеева В.П., Лисиченко О.В. Клинико-генетическое обследование больных с синдромом Марфана // Научная конф. по клинической генетике: Материалы. — М., 1971. — С. 9—11.
6. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. — Новосибирск: Наука, 1986. — 164 с.
7. Baer R.W., Taussig H.B., Oppenheimer E.H. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly // Bull. Johns Hopkins Hosp. — 1943. — N 72. — P. 309—331.
8. Burger F. Uber zwei Falle von Arachnodaktylie // Zschr Kinderheilk. — 1914. — N 12. — P. 161—184.
9. Diagnostic criteria for Marfan Syndrome / A.De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Dietz, et al: Revised criteria for Marfan syndrome // American Journal of Medical Genetics. — 1996. — N 62. — P. 417—426.
10. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., Maslen C.L., Sakai L.Y., Corson G.M., Puffenberger E.G., Hamosh A. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // Nature. — 1991. — N 352. — P. 337—339.
11. Dietz H.C., Pyeritz R.E., Hall B.D., Cadle R.G., Hamosh A., Schwartz J., Meyers D.A., Francomano C.A. The Marfan syndrome locus: Confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3 // Genomics. — 1991. — N 9. — P. 355—361.

12. Etter L.E., Glover L.P. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta // JAMA. — 1943. — N 123. — P. 88—89.
13. Hecht F., Beals R.K. «New» syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896 // Pediatrics. — 1972. — N 49. — P. 574—579.
14. Kainulainen K., Pulkkinen L., Savolainen A., Kaitila I., Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome // N. Engl. J. Med. — 1990. — N 323. — P. 935—939.
15. Late diagnosis of Marfan syndrome with fatal outcome in a young male patient: a case report // Bakalli A. et al. Internal Clinic, University Clinical Center of Kosova, Cases Journal. — 2009. — N 2. — P. 8827.
16. Marfan A.B. Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement // Bull. Mem. Soc. Med. Hip. (Paris). — 1896. — N 13. — P. 220—226.
17. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // European Journal of Human Genetics. — 2007. — 15 (7). — P. 724—733.
18. Putnam E.A., Zhang H., Ramirez F., Milewicz D.M. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly // Nature Genet. — 1995. — N 11. — P. 456—458.
19. Pyeritz R.E., Fishman E.K., Bernhardt B.A., Siegelman S.S. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome // Am. J. Hum. Genet. — 1988. — N 43. — P. 726—732.
20. Weve H. Über Arachnodaktylie (dystrophia mesodermalis congenital Typus Marfan) // Archiv Augenheilk. — 1931. — N 104. — P. 1—46.

***И.Н. Шатрава, Т.А. Шамова,
Э.П. Каменская, Н.И. Яблчанский, И.Г. Крайз, Н.А. Карнаухова***

Клинический случай синдрома Марфана с тяжелым поражением аорты

В статье представлен клинический случай синдрома Марфана с тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, осложненный расслаивающей аневризмой аорты и симптоматической артериальной гипертензией. Обсуждаются клиника, диагностика, возможные методы медикаментозной терапии и прогноз.

***I.M. Shatrava, T.O. Shamova,
E.P. Kamenska, M.I. Yabluchanskiy, I.G. Kraiz, N.O. Karnaukhova***

Clinical case of Marfan syndrome with severe aortic lesion

The article presents a clinical case of Marfan syndrome with severe cardiovascular and musculoskeletal system, complicated dissecting aortic aneurysm and symptomatic arterial hypertension. The authors discuss the clinical features, diagnosis, possible methods of medical treatment and prognosis.